

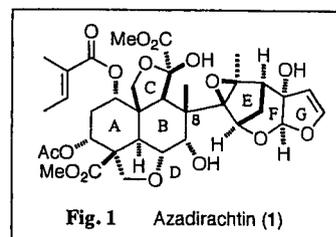
学位論文題名

Synthetic Studies on Azadirachtin

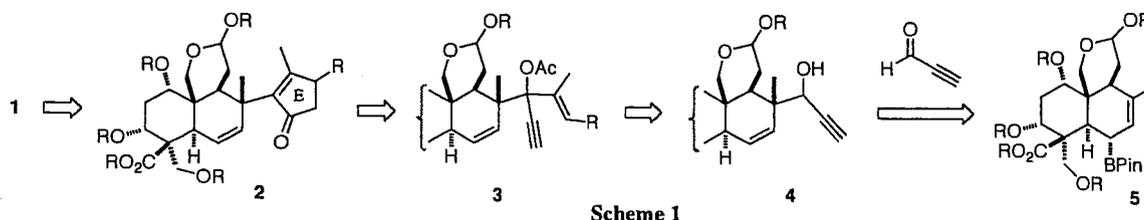
(アザジラクチンの全合成研究)

学位論文内容の要旨

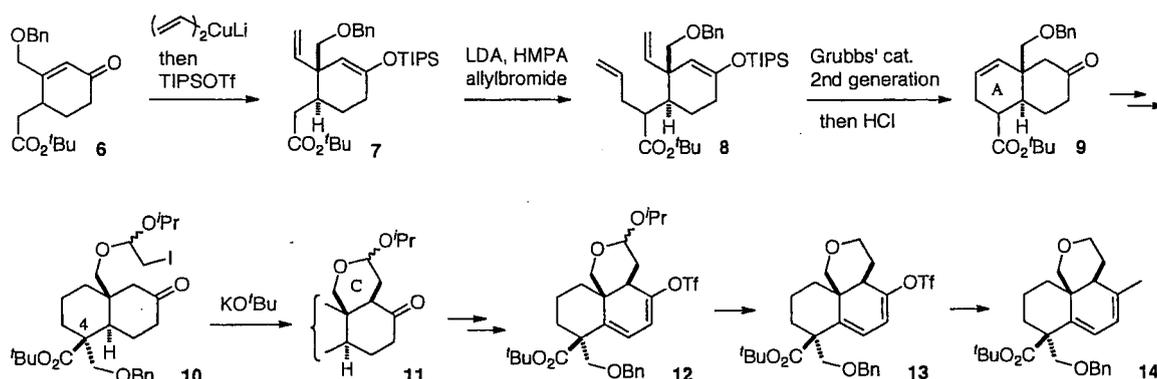
自然界には複雑な分子構造を有し、かつ興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、それらの合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。申請者は、多くの置換基を有する環状アリルボランの新規合成法を開発し、これを鍵とするアザジラクチン(1) (Fig. 1) の全合成研究を展開した。



1は熱帯植物インドセンダンより単離された強力な昆虫摂食阻害物質であり、A~Gの7つの環と16個の不斉炭素を含む複雑でユニークな構造を有することから、国内外で活発に合成研究が行なわれている。その全合成における最重要課題は、高度に混み合った環境にあるC8位四級不斉炭素の立体選択的構築である。この問題に対し、従来はクライゼン転位反応や分子内ラジカル付加反応が検討されてきたが、申請者はアリルボランとアルデヒドの分子間付加反応を用いる新たな合成戦略を立案した (Scheme 1)。すなわち、全合成の鍵中間体2をエンイン3のNazarov環化反応により合成することとし、基質3の前駆体アルコール4の合成にアリルボラン5とアルデヒドの付加反応を用いる計画である。

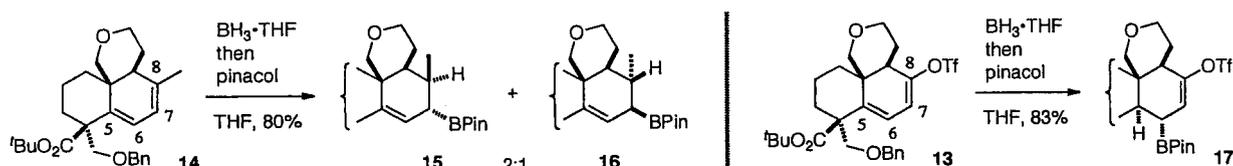


まず、5の酸素官能基を部分的に省略したモデル化合物の合成を行なった (Scheme 2)。市販の3-エトキシ-2-シクロヘキセノンから合成したエノン6にビニル銅を共役付加させ、エノールシリルエーテル7を単一の立体異性体として得た。このエステルをアリル化した後、トリエン8の閉環メタセシス反応によりA環を構築した。対応するエステルエノラートのアルキル化により立体選択的にC4位四級不斉炭素を構築後、ヨードアセタール側鎖を有するケトン10の分子内アルキル化反応により立体選択的にC環を構築した。B環ケトン12をジエノールトリフラート13へ変換した後、ヒドロホウ素化反応の検討に用いる目的で、C環を簡略化したジエノールトリフラート13および、そのメチル化体14を合成した。



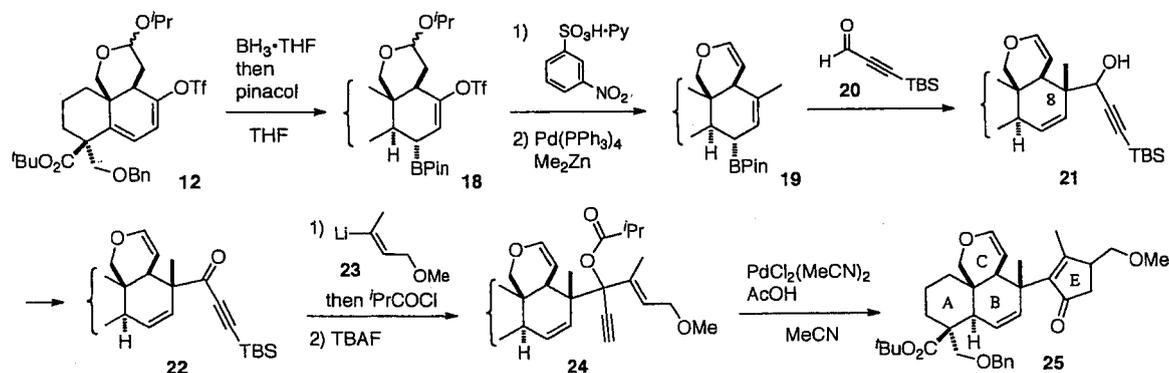
Scheme 2

ジエン **14** のヒドロホウ素化反応を検討したところ、C5-C6 二重結合での付加体は得られず、立体的に空いた C7-C8 二重結合が反応してアリルボラン **15** および **16** が生成した (Scheme 3)。そこで、C7-C8 二重結合の電子密度が低いエノールトリフラート **13** を用いた結果、目的とする C5-C6 二重結合での付加が優先的に進行し、アリルボラン **17** が高収率で得られた。



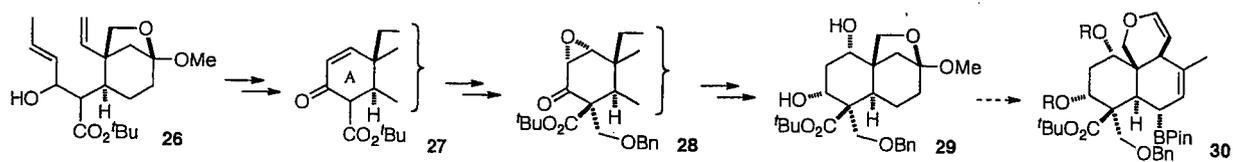
Scheme 3

以上の予備的検討をもとに、ABCE 環骨格の構築を行った (Scheme 4)。ジエノールトリフラート **12** のヒドロホウ素化反応により得た **18** を、ジメチル亜鉛とのクロスカップリング反応を経てアリルボラン **19** に変換した。本合成計画の鍵となるアルデヒド **20** との付加反応は円滑に進行し、プロパルギルアルコール **21** が単一の立体異性体として得られた。続いて、ケトン **22** とアルケニルリチウム **23** の付加反応を経て得たエンイン **24** を、パラジウム触媒を用いる Nazarov 環化反応に付して E 環を構築し、ABCE 環モデル **25** の合成を達成した。



Scheme 4

さらに、A 環への酸素官能基導入を検討した (Scheme 5)。ジエン **26** から閉環メタセシス反応により A 環を構築後、エノン **27** を立体選択的に酸化してエポキシド **28** とし、位置および立体選択的還元反応を経て、ジオール **29** を合成した。このものに先の手法を適用すれば、アリルボラン **30** を経てアザジラクチン (1) 全合成の鍵中間体 **2** が合成可能と考えられる。



Scheme 5

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 谷 野 圭 持
副 査 教 授 及 川 英 秋
副 査 教 授 坂 口 和 靖
副 査 講 師 難 波 康 祐

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Azadirachtin

(アザジラクチンの全合成研究)

自然界には複雑な分子構造を有し、かつ興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、それらの合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。アザジラクチンは、強力な昆虫摂食阻害物質として熱帯植物インドセンダンから発見された天然有機化合物である。A環からG環まで7つの環を含む複雑かつユニークな構造を有することから、国内外で活発に合成研究が行なわれてきたが、その全合成に成功したのは英国のLeyらのみである。

このような背景の下、著者は複数の置換基を有する多環状アリルボランの新規合成法を開発し、これを鍵とするアザジラクチンの全合成研究を展開した。本博士論文は、その成果を3章にわたってまとめたものである。序章では、アザジラクチンについて概観した後、Leyらの全合成を含めた従来の合成研究例を比較し、その最重要課題が高度に混み合ったC8位四級不斉炭素の立体選択的構築にあることを述べている。次いで第一章では、ABC3つの環を含むアリルボランとアルデヒドの分子間付加反応によりC8位四級不斉炭素を構築する新戦略に基づいた、モデル化合物の合成研究を述べている。最初にアリルボランの合成法として、共役ジエンのヒドロホウ素化反応を検討したが、位置選択性に問題があることが判明した。そこで、置換基の電子的要因により反応位置を制御する新手法を着想し、ジエノールトリフラートを原料として目的のアリルボランの合成に成功している。続いて、アルデヒドとの付加反応およびパラジウム触媒を用いるNavarov環化反応を経てE環部を構築し、アザジラクチンの中心に位置する4つの環を含むモデル化合物の立体選択的合成を達成している。

第二章では、第一章で残されていた課題であるA環への酸素官能基導入法を検討している。まず、共役エノンの立体選択的エポキシ化反応、有機セレン試薬による位置

選択的エポキシド開環反応、および β -ヒドロキシケトンの立体選択的還元反応を経て、アザジラクチンに対応するA環部を有するジエノールトリフラートの合成に成功している。しかし、この基質がボランとの付加反応を起こさなかったため、系統的な基質検討を行い、A環上に一つでも余分なアルコキシ基が存在するとヒドロホウ素化反応が進行しないこと、その場合でも、4位の四級炭素を三級にすると反応が進行することを明らかにしている。さらに、反応性低下の原因について考察し、アルコキシ基の酸素-炭素結合とオレフィン部の軌道相互作用によってこの現象が理解できることを述べている。

これを要するに著者は、ジエノールトリフラートのヒドロホウ素化反応を用いる新規なアリルボラン合成法を開発するとともに、従来成功例のない分子間付加反応によるアザジラクチン C8 位四級不斉炭素の立体選択的構築を達成した。これらの成果は Ley の先行例とは全く異なる戦略によるアザジラクチンの全合成に道を拓くものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。